

高温・高圧水マイクロリアクションによる環境調和型・有機化学反応

松嶋景一郎, 平野 繁樹, 内山 智幸,
佐藤 正大*, 川波 肇*, 生島 豊*

Environmental Benign Application to Organic Syntheses Using High-Pressure, High-Temperature Water Microfluidic System

Keiichiro MATSUSHIMA, Shigeki HIRANO, Tomoyuki UCHIYAMA,
Masahiro SATO*, Hajime KAWANAMI*, Yutaka IKUSHIMA*

抄 録

高温・高圧水マイクロリアクションを用いて、環境に有害な有機溶媒を必要としない新規の有機合成反応プロセスを開発した。

O-アシル化反応を検討した結果、1級・2級・3級アルコール、フェノール類のO-アシル化が無触媒で、かつ高速・連続で促進するプロセスを構築した。1級・2級アルコールおよびフェノール類については、96%以上の高収率でO-アシル体が得られた。

また、全ての種類のC-C結合についてクロスカップリングによる生成反応を検討し、極めて高速で選択的に反応を促進させる多段マイクロリアクションシステムを構築した。また、反応に用いたパラジウム触媒のTOF値から、非常に効率良く触媒を機能させていることが分かった。

さらに、Claisen転位反応を検討した結果、無触媒で高選択的に反応が促進するプロセスを開発した。また、プロセスの環境への影響を評価し、高温・高圧水マイクロリアクション法が、環境負荷を低減したグリーンプロセスであることを証明した。

キーワード：高温・高圧水、マイクロリアクション、環境調和型プロセス、グリーンケミストリー

Abstract

We report new environmental harmony processes of organic syntheses using high-pressure, high-temperature water microreaction that involve organic solvent free and continuous flow type.

Various alcohols were acylated by acetic anhydride in very short reaction time with a high-pressure, high-temperature water microfluidic system even in the absence of catalyst. Furthermore, primary and secondary alcohols and phenolic derivatives gave excellent yields of the desired acylated products (>96 %) with 100% selectivity.

Cross coupling reactions of alkanes, alkenes and alkynes were generated extremely rapidly with step-by-step quick mixing and heating microreaction systems. The systems required only a ligandless PdCl₂ as a catalyst and gave exceptionally high turnover frequencies.

Highly-selective aromatic and aliphatic Claisen rearrangement was shown to give corresponding product in an excellent yield over 95% induced with high-pressure, high-temperature water microreaction in the absence of catalyst. The method is superior to any other processes in an excellent yield at shorter reaction time, low E-factor owing to reusable water and low energy consumption. Therefore, Claisen rearrangement with the microreaction was confirmed as a green process.

KEY-WORDS : high-pressure and high-temperature water, microreaction, environmental harmony process, green chemistry

* 独立行政法人 産業技術総合研究所 コンパクト化学プロセス研究センター

* Research Center for Compact Chemical Process, National Institute of Advanced Science and Technology

事業名：一般試験研究

課題名：微小空間を利用したマイクロ化学プロセスに関する研究

1. はじめに

現在、持続可能な循環型社会の実現を目指して、環境・安全・健康へのリスクを最小にすると同時に経済的なプロセス設計を可能とする「グリーンエンジニアリング」を実現するための技術開発が急務となっている。そのため、資本投資・エネルギー消費の削減や、安全性、環境調和性を強化したプロセス、および技術のハイブリッド化が重要視されている。

一方、環境調和型プロセス技術として高温・高圧水利用技術が盛んに研究されている。水は超臨界水・亜臨界水と呼ばれる高温・高圧状態において、常温・常圧下と比べ誘電率が著しく減少し、極性の低い有機物質を溶解させることができる。また、イオン積は亜臨界域で最大となり、超臨界域では極端に減少する。しかし、水素結合が臨界点を極大として減少するためプロトンの活性化が起こる^{1,2)}。しかも、これらの物性は、温度・圧力条件により連続的に変化させることができる。この水の特異的機能を利用し、有機溶媒や触媒などを用いずに、高温・高圧水のみでPCB、ダイオキシン、放射性物質などの危険物や難分解性物質の分解・無害化プロセス、モノマー化・燃料化によるPETのリサイクルや、半導体工場などの廃污水处理技術などが実用化され、大規模プラントが建設された。しかしながら、バッチ処理で行うプロセスであるためコスト面などに問題が生じ、現在も稼働している例は世界的に見ても極僅かであり、特殊な用途に限られている。

バッチ反応の欠点を克服し、高温・高圧水の多様な機能を最大限に利用するために開発されたシステムが、微小空間とのハイブリッドプロセスである「高温・高圧水マイクロリアクション」である。本プロセスは、水の機能と微小空間の持つ特性とのシナジー効果を利用した連続流通型システムであり、反応の効率化・高速化や新規反応が発現する特異反応場として注目されている。既に、たった数センチ角の反応部しかない装置で、現状の実機と同等の生産力を生み出すことが報告されている^{3,4)}。すなわち、高温・高圧水マイクロリアクションは、従来の化学プロセスの概念を覆す、コンパクトで、安全な、優れたエネルギー効率を持つプロセスであり、環境に優しいプロセス技術として実用化が期待される最重要技術である。

本研究では、道内天然資源の高付加価値化および新規の環境負荷低減型プロセスの構築を目的に、環境に有害な有機溶媒を用いずに水中で行う有機化学反応について、高温・高圧水マイクロリアクションの利用を検討した。

2. 高温・高圧水マイクロリアクション

図1に高温・高圧水マイクロリアクションの概念を示した。

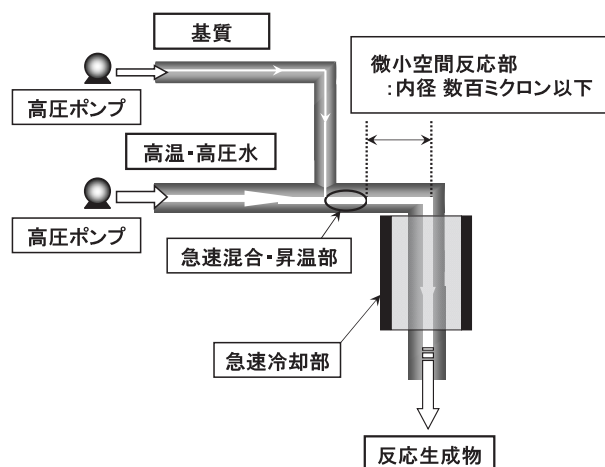


図1 高温・高圧水マイクロリアクション

数百マイクロメートル以下の微小な流路を反応場として利用することにより、流体の拡散のみによる混合、所定の温度までの急速昇温ができる。また、反応を速やかに停止させる急速冷却も可能となる。すなわち、精密な反応時間・温度制御が可能で、これにより副反応が抑制され、反応選択性の向上や新規化学反応の発現が期待できる。

高温・高圧水マイクロリアクションは、枯渇しない資源であり安全な物質である水を高温・高圧状態にすることにより機能化し、さらには微小空間の特性を利用することにより、環境に負荷を与える有機溶媒や高価な触媒・酵素を必要としない環境調和型・高効率・高速反応を可能とする次世代のプロセス技術である。

3. 無触媒・高速・高選択アシル化反応

3.1 アシル化反応

酸無水物によるアルコール類やフェノール類のO-アシル化は、機能性を改質・向上し付加価値を付与する官能基変換反応として、化粧品・医薬品・食品・香料等の分野で多用されている有機合成反応である。工業的には、有機溶媒中で酸・塩基触媒を用いる非量論的プロセスであることから、多量のカルボン酸と溶媒等の廃棄物が生成するため、反応後に高度な分離・精製操作を必要とする。そのため、代替プロセスに関する研究が行われてきた。

従来、高温・高圧水中において、酸無水物や目的生成物であるO-アシル体は加水分解されることが一般常識とされてきた。しかし、我々はマイクロリアクションを導入することにより、高収率で、かつ触媒を用いずにO-アシル化を促進させる連続・高速プロセスを見出した(図2)⁵⁾。






図2 高温・高圧水マイクロリアクションによる無触媒O-アシル化反応

3.2 1級・2級アルコール，フェノール類のO-アシル化反応




1級アルコールの場合，無水酢酸1.1等量，温度200℃，圧力5 MPa，反応時間9.9秒で選択率100%，収率96.0～99.6%の高効率で対応するO-アシル体を得た（表1）。

表1 高温・高圧水マイクロリアクションによる1級アルコールのO-アシル化

Entry	基質	無水酢酸 等量	温度 ℃	圧力 MPa	時間 s	転化率 %	選択率 %	収率 %
1		1.1	200	5	9.9	99.6	100	99.6
2		1.1	200	5	9.9	96.0	100	96.0
3		1.1	200	5	9.9	99.0	100	99.0



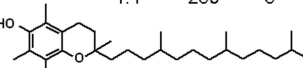
また，2級アルコールの場合，無水酢酸1.1等量，温度200℃，圧力5 MPa，反応時間9.9秒では選択率100%，収率92.0～96.0%であったが，温度を225℃にすることで，収率が98.0～99.9%に向上させることができた（表2）。

表2 高温・高圧水マイクロリアクションによる2級アルコールのO-アシル化

Entry	基質	無水酢酸 等量	温度 ℃	圧力 MPa	時間 s	転化率 %	選択率 %	収率 %
4		1.1	225	5	9.9	99.9	100	99.9
5		1.1	225	5	9.9	98.0	100	98.0
6		1.1	225	5	9.9	99.0	100	99.0

さらに，フェノール類の場合，無水酢酸1.1等量，温度200℃，圧力5 MPa，反応時間9.9秒において，選択率は100%であったが，収率は47.0～82.0%であった。そこで，温度を250℃としたところ，収率が97%以上に向上した（表3）。

表3 高温・高圧水マイクロリアクションによるフェノール類のO-アシル化







Entry	基質	無水酢酸 等量	温度 ℃	圧力 MPa	時間 s	転化率 %	選択率 %	収率 %
7		1.1	250	5	9.9	97.0	100	97.0
8		1.1	250	5	9.9	97.0	100	97.0
		1.1	250	5	9.9	99.0	100	99.0
9								

特に多数の反応点を有する天然物 α -トコフェロールに対して，選択率100%，収率99.8%で，医薬品・化粧品等の分野で多用されているO-アシル体（酢酸トコフェロール）を得ることができたのは重要な知見である⁶⁾。

3.3 3級アルコールのO-アシル化反応

3級アルコールの場合，温度200℃，圧力5 MPa，反応時間9.9秒で良好な収率が得られた。収率を上げるため，より高い温度で反応を行った結果，脱水が起こりオレフィンが生成することが分かった。また，無水酢酸の等量を検討した結果，1.1等量において良好な収率が得られるものと（Entry10-12），4等量以上で良好なもの（Entry13-15）との2種類に分かれた（表4）。

表4 高温・高圧水マイクロリアクションによる3級アルコールのO-アシル化

Entry	基質	無水酢酸 等量	温度 ℃	圧力 MPa	時間 s	転化率 %	選択率 %	収率 %
10		1.1	200	5	9.9	100	94.0	94.0
11		1.1	200	5	9.9	100	86.0	86.0
12		1.1	200	5	9.9	100	97.0	97.0
13		4.0	200	5	9.9	89.0	87.0	77.4
14		4.0	200	5	9.9	100	82.0	82.0
15		30.0	200	5	9.9	77.0	98.0	75.5

3.4 考察

高温・高圧水マイクロリアクションによるO-アシル化反応において，水は反応溶媒と触媒の2つの役割を果たしている。

圧力5 MPaにおいて，水の誘電率 ϵ は200℃で34.6，225℃で30.6となる。これに対し，工業的アシル化法で用いられ

ている有機溶媒の ϵ は、37.5 (MeCN), 37.8 (DMAc), 36.7 (DMF), 35.9 (MeNO₂), 30 (HMPA), 32.7 (MeOH)である。すなわち、本研究で開発したプロセスの最適反応条件における水の誘電率が、従来法のO-アシル化に用いられる非プロトン性有機溶媒、プロトン性有機溶媒と同様の値を示していることが分かった。

また、得られた最適反応条件は亜臨界域であり、局所的に水素結合が形成されている。この水素結合に沿ってプロトンが移動し、結合開裂・結合形成のエネルギーを低下させるため、水が触媒と同様に作用すると考えられる⁷⁾。

1級、2級アルコール、フェノール類のO-アシル化の反応メカニズムは、開発したマイクロリアクションのレイノルズ数が約5,000で乱流であることから、反応が拡散律速でなく反応律速で支配されており、遷移状態が深く関係していると考えられた。Krugerらによれば、O-アシル化は、六員環遷移状態を経由して進行すると推定されている(図3(a))⁸⁾。そこで、高温・高圧水マイクロリアクションによるO-アシル化の場合には、水の関与した酸無水物の加水分解の遷移状態を経由して反応が進行すると推定した(図3(b))。また、酸無水物とアルコールのR1との立体効果が反応の進行度に影響を与え、R1の立体的混み合いが大きいほど、反応温度が高くなるものと考えられた。

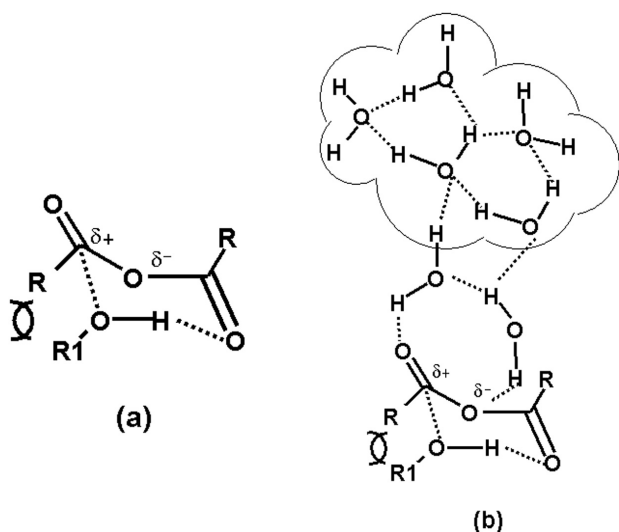


図3 1級・2級アルコールおよびフェノール類の推定反応機構

3級アルコールの場合2種類のグループに分かれたことから、隣接基関与による律速段階の移動の観点から考察を試みた。

遷移状態が図4(a)の場合、通常のO-アシル化が進行するが、遷移状態(b)のように隣接基が強く関与することで、O-アシル化ではなく脱水反応が進行する。したがって、隣接基関与がある3級アルコールの場合、O-アシル化が律速と

なり、酸無水物量の増加とともにO-アシル化生成物が増加し、オレフィン生成は減少する。一方、隣接基関与のない3級アルコールの場合、脱水が律速となり、酸無水物量を増加させるとO-アシル化生成物が減少し、オレフィン生成が増加するとの説明が可能となる。

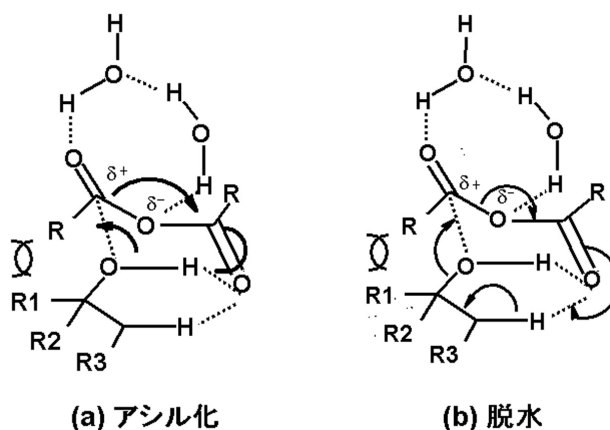


図4 3級アルコールの推定遷移状態

さらに、マイクロリアクション後の分離操作を検討した。従来の触媒と有機溶媒利用した場合、O-アシル化反応後、触媒を不活性化(中和等)・除去し、生成物を抽出分液(通常有機溶媒)する。その後、抽出溶媒を除去し粗生成物を得て、蒸留、精留を実施して製品を得ている。この場合、触媒、有機溶媒、未反応物をすべて分離して再利用することは困難であり不可能である。ところが、本研究で開発した無触媒・高温・高圧水マイクロリアクションの場合、水に溶解しないO-アシル体は、反応後の常温・常圧状態において静置分離により容易に分離することができ、水を再利用することも可能となる。

4. 超高速・高収率C-Cクロスカップリング反応

4.1 C-C結合生成反応

炭素と炭素の結合を生成させるC-Cカップリング反応は、有機化学の根幹となる重要な反応であり、最も困難な反応であることが知られている(図5)。本反応は、天然化合物や、医薬品、 dendrimer などの高機能有機材料合成に利用されており、グリーンケミストリーにおけるアトムエコノミーの観点からも大きな意味を持つ研究分野である。

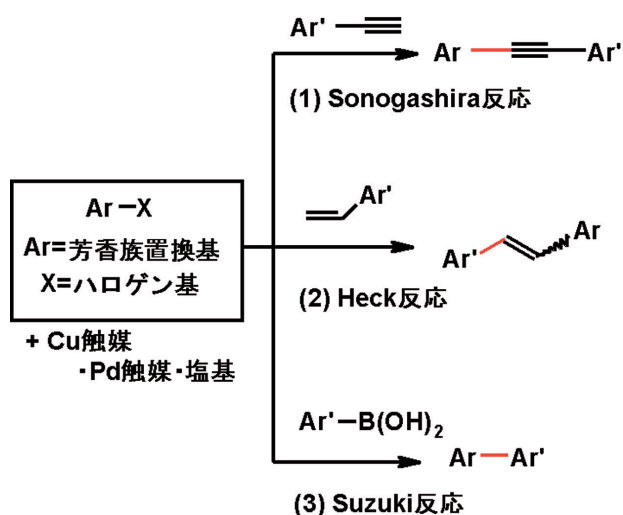


図5 C-Cクロスカップリング反応

本研究では、結合生成が困難とされるフェニル化合物を反応基質に、全ての種類の炭素骨格について、高温・高圧水マイクロリアクションによるC-Cクロスカップリング反応を検討した。その結果、従来の有機溶媒中の反応に比べ極めて高速で、収率良く生成物が得られるプロセスを開発した⁹⁾。また、有機溶媒中の反応で用いられている銅ハロゲン触媒は必要なく、パラジウム錯体触媒についても、配位子を持たない塩化パラジウムにより反応を促進させることが可能となった。

4.2 多段マイクロリアクションシステム

本研究で開発したマイクロリアクションシステムを図6に示した。第1段のマイクロリアクションは、微小空間Aにおいて反応基質と、パラジウム触媒が溶解したアルカリ性水溶液との均一エマルジョンを生成させる。その後、第2段として、微小空間Bによりエマルジョンと高温・高圧水とを混合し、急速昇温により高速均一反応を可能とするシステムである。

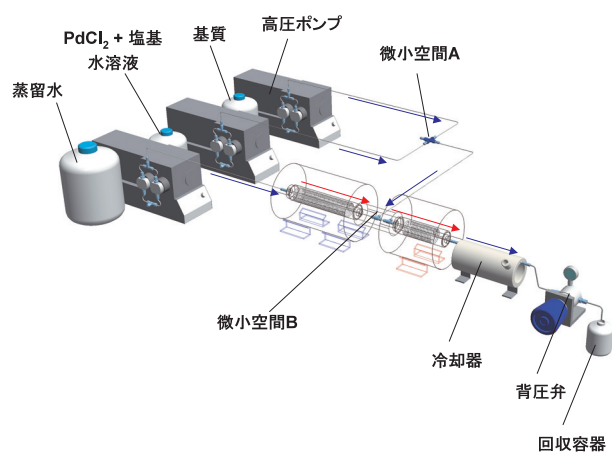


図6 多段マイクロリアクションシステム

4.3 Sonogashiraカップリング反応

Sonogashira反応は、ハロゲン化アリールをクロスカップリングさせ、アルキン結合を生成させる反応である(図7)。

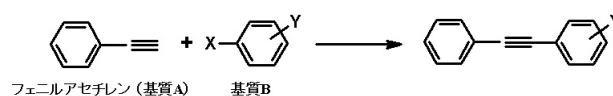


図7 Sonogashiraカップリング反応

アルキンとしてフェニルアセチレンを用い検討した結果、従来の有機溶媒中の反応に比べ極めて高速かつ高収率で、目的生成物であるアルキニル化アリールを得ることができた(表5)。また、パラジウム触媒のturnover frequency (TOF)を比較すると、従来の100万倍(最高値 $4.3 \times 10^6 \text{ h}^{-1}$)もの数値を示した¹⁰⁾。

表5 多段マイクロリアクションシステムによるSonogashiraカップリング反応

基質B	温度 °C	圧力 MPa	時間 s	転化率 %	選択率 %	収率 %	TOF h ⁻¹
	250	16	0.035	96	88	84	4.3×10^6
	250	16	0.1	99	88	87	1.6×10^6
	250	16	0.1	90	100	90	1.6×10^6
	250	16	0.1	92	100	92	1.7×10^6

4.4 Heckカップリング反応

Heck反応は、ハロゲン化アリールまたはハロゲン化アルケニルをクロスカップリングさせ、アルケン結合を生成させる反応である(図8)。

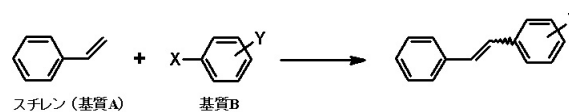




図8 Heckカップリング反応

アルケンとしてスチレンを用い検討した結果、Sonogashira反応と同様に、従来の反応に比べ極めて高速かつ高収率で、目的生成物であるオレフィンを得ることができた(表6)。また、パラジウム触媒のTOFも、最先端の高速有機化学反応として期待されているマイクロ波反応の研究報告と比較して、8,000倍の数値を示した¹¹⁾。

表6 多段マイクロリアクションシステムによるHeckカップリング反応

基質B	温度 ℃	圧力 MPa	時間 s	転化率 %	選択率 %				TOF h ⁻¹
					trans	1,1	cis	tri	
	275	16	0.1	88	75	22	3	1	1.6 × 10 ⁶
	275	16	0.1	86	80	12	9	1	1.5 × 10 ⁶

4.5 Suzukiカップリング反応

Suzuki反応は、芳香族ホウ素化合物とハロゲン化アリアルをクロスカップリングさせ、アルカン結合を生成させる反応である(図9)。最も重要なC-C結合生成反応として多くの研究例があり、芳香族以外にも、ビニル化合物、アリル化合物、ベンジル化合物、アルキニル誘導体、アルキル誘導体など様々な有機ホウ素化合物が検討されている。

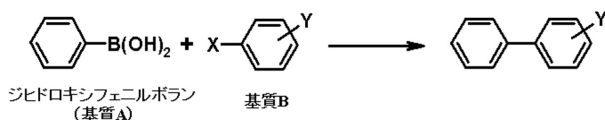





図9 Suzukiカップリング反応

有機ホウ素化合物として、ジヒドロキシフェニルボランを用いた。また、図6の多段マイクロリアクションシステムを改良し、3段の微小空間を設置した。

第1段でハロゲン化アリアルと、パラジウム触媒が溶解したアルカリ性水溶液を混合し均一エマルジョンを形成させ、第2段でジヒドロキシフェニルボランが溶解したアルカリ性水溶液をエマルジョンに均一混合させた。その後、第3段で、エマルジョンと高温・高圧水との混合・急速昇温により反応を促進させた。

その結果、高速・高収率で目的生成物であるビアリアルを生成させることができた(表7)。脱離するハロゲン元素の周期が小さいほど反応性は低くなるが、クロロベンゼンにおいても良好な収率を得ることができ、パラジウム触媒のTOFもマイクロ波反応の250倍の数値を示した¹²⁾。

表7 多段マイクロリアクションシステムによるSuzukiカップリング反応

基質B	温度 ℃	圧力 MPa	時間 s	転化率 %	選択率 %	収率 %	TOF h ⁻¹
	260	16	0.1	96	100	96	1.7 × 10 ⁶
	260	16	0.1	81	100	81	9.7 × 10 ⁵
	260	16	0.1	72	100	72	8.6 × 10 ⁵

4.6 考察

本研究で開発した多段マイクロリアクションシステムで最も有効な点は、微小空間を利用し反応基質と水、触媒の均一なエマルジョンを生成させることである。このことによりホモカップリングなどの副反応が抑えられ、高選択的に反応を促進させることができると考えられる。

また、反応後に得られる生成物は水に不溶であり、パラジウム触媒も+2価のイオンから0価のパラジウム金属となることから、静置分離および濾過により容易に目的生成物を高純度で得ることができ、水の再利用も可能である(図10)。

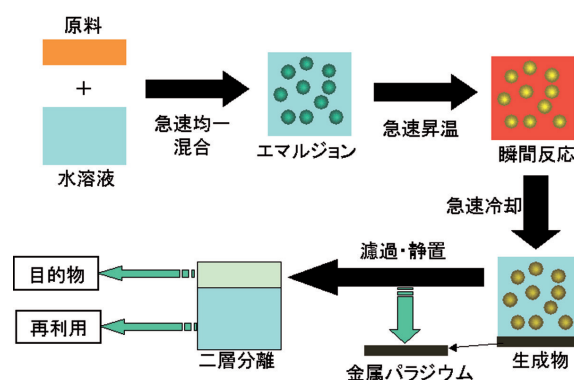


図10 高温・高圧水・多段マイクロリアクションによるC-Cクロスカップリング反応のイメージ

5. 無触媒・高選択Claisen転位反応

5.1 Claisen転位反応

Claisen転位反応は、アリルビニルエーテルから[3,3]シグマトロピー転位により、 γ 、 δ -不飽和カルボニル化合物を生成させる反応である。あらゆる分野で汎用されている素反応であり、現在も数多くの研究がなされている。工業的にはLewis酸触媒を使用しているが、近年の研究で、マイクロ波反応、バッチ型高温・高圧水(亜臨界水)反応により高収率で反応を進行させる環境負荷低減プロセスが報告されている^{13,14)}。

5.2 実験

高温・高圧水マイクロリアクションによる芳香族(Entry 1)および脂肪族(Entry 2)のClaisen転位反応を検討した(図11)。

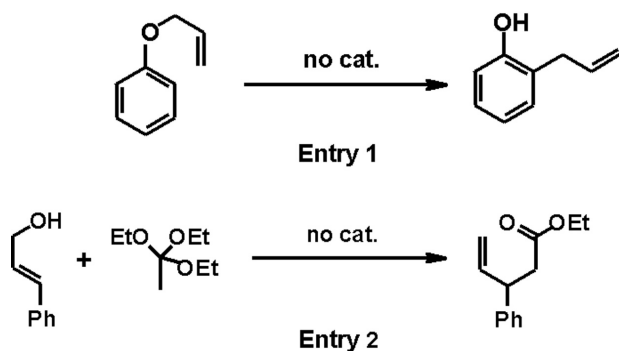


図11 無触媒Claisen転位反応

その結果、従来の工業的手法および最新の研究報告がバッチ型反応プロセスであるのに対し、連続かつ無触媒で反応を促進させることができた(表8)¹⁵⁾。また既存の研究と比較し収率も高く、より短時間で目的生成物が得られた。

表8 高温・高圧水マイクロリアクションによるClaisen転位反応

Entry	温度 ℃	圧力 MPa	時間 s	転化率 %	選択率 %	収率 %
1	265	5	149	100	98	98
2	265	5	284	100	95	95

5.3 プロセスの評価

本研究で開発したClaisen転位反応プロセスは、高温・高圧水マイクロリアクションの利用により生成物の分離操作を極めて容易とするものである(図12)。

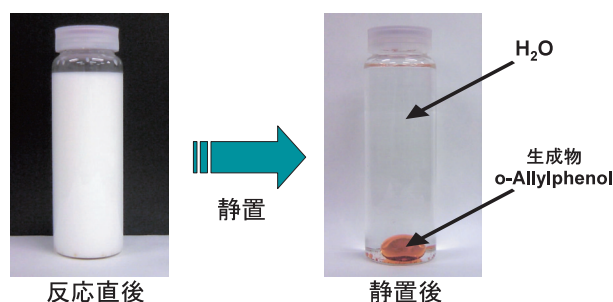


図12 芳香族系Claisen転位反応(Entry 1)後の生成物の様子

また、無触媒で反応を進めることから、廃棄物を出さない「グリーンプロセス」と捉えることができる。そこで、プロセスの環境的評価としてSheldonの提案したE-factorを指標に、高温・高圧水マイクロリアクションと他の手法を比較検討した¹⁶⁾。

E-factorは、一つのプロセスにおいて製品単位重量あたりの廃棄物重量の割合を示すもので、値が小さいほど廃棄物の

排出量が少なく環境低減型プロセスであることを意味する。産業別に見ると、生産量が大きいかにかかわらずE-factorの小さい石油精製から、生産量が小さいにもかかわらずE-factorの大きい医薬品まで、4つのカテゴリに分類される。通常、高付加価値な製品ほどE-factorが増大する。

有機反応を用いた製造プロセスにおいて高いE-factorとなる原因は、多段の有機合成反応を用いることと、高度分離が要求される分離プロセスに原因があると考えられる。すなわち、環境に優しい物質を用いるだけでなく、高温・高圧水マイクロリアクションにより一段階の有機合成、簡易な分離プロセスを実現することで、E-factorが低減されると期待できる。

通常の加熱合成法、マイクロ波反応法(バッチ型)およびバッチ型高温・高圧水反応と本法のE-factorおよびエネルギー原単位を比較検討した(表9)。

表9 Claisen転位反応の各種手法の比較

反応法	温度 ℃	圧力 MPa	時間 s	収率 %	エネルギー 原単位 kJ/kg	E-factor
高温・高圧水 マイクロリアクション	265	5	149	98	40	0.02
バッチ式 高温・高圧水	240	3.35	600	84	48	0.19
マイクロ波 (DMF溶媒中)	315	0.1	360	92	64	81
通常加熱法	220	0.1	21600	85	1581	0.16

通常の加熱合成法は、高収率でE-factorも小さい値を示した。しかしながら、長い反応時間を必要とすることから、エネルギーの消費量が大きくなった。また、マイクロ波反応法は短い反応時間で高い収率であるが、有機溶媒であるN,N-dimethylformamide (DMF)を使用しているため、E-factorが大きくなった。これらに対し、高温・高圧水マイクロリアクション法は、短時間で、しかも極めて高い収率で生成物を得ることができる上に、E-factorおよびエネルギー原単位も最も低い値を示した。

以上のことから、本研究で開発した高温・高圧水マイクロリアクションによる新規のClaisen転位反応プロセスが、高効率プロセスであると同時に、環境調和性の高いグリーンプロセスであることを証明できた。

6. まとめ

天然物の高機能化および新規の環境調和型プロセス構築を目的に、高温・高圧水マイクロリアクションを用いて、環境に有害な有機溶媒を必要としない新規の有機合成反応プロセスを開発した。

(1) 天然物などの機能を改質・向上させる反応として、化粧品や食品などの分野で利用されているO-アシル化反応を検討した。

その結果、1級・2級・3級アルコール、フェノール類のO-アシル化を無触媒で、かつ高速・連続で促進させるプロセスを構築できた。1級・2級アルコールおよびフェノール類については、温度等の反応条件を最適化することで96%以上の高収率でO-アシル化体が得られた。また、3級アルコールについても、酸無水物の等量を調整することで収率を向上させることができた。

さらに、高温・高圧水中でのO-アシル化反応機構を検討し、水が触媒として機能するプロトン移動のメカニズムを推定することができた。

(2) 有機合成の根幹となる反応であり、医薬品や機能性材料の分野で活用されているC-C結合生成反応を検討した。

3種全ての炭素結合に関し、C-Cクロスカップリング反応を促進させる高温・高圧水・多段マイクロリアクションシステムを構築し、極めて高速で、選択的に反応を促進させるプロセスを開発した。

また、通常使用する触媒のうち銅触媒は必要なく、パラジウム触媒も配位子を持たない塩化パラジウムで反応を進行させることが可能となり、TOF値から極めて効率良く触媒を機能させていることが分かった。

(3) 工業的に多用されているClaisen転位反応を検討した結果、無触媒で高選択的に反応を促進させるプロセスを開発した。

また、プロセスの環境負荷を評価し、高温・高圧水マイクロリアクション法が、従来報告されている手法と比較し、環境負荷を低減したグリーンプロセスであることを証明した。

本研究で得られた成果を踏まえ、平成21年度より北海道重点領域特別研究において、天然物の高機能化・高付加価値化を目的とした、高温・高圧水マイクロリアクションの実用化を進める。

引用文献

- 1) L. Marshall W.・U. Franck E. : Ion Product of Water Substance, 0-1000 °C, 1-10,000 bars New International Formulation and Its Background, J. Phys. Chem. Ref. Data 10, pp.295-304, (1981)
- 2) Archer D. G.・Wang P. : The Dielectric Constant of Water and Debye-Huckel Limiting Law Slopes, J. Phys. Chem. Ref. Data 19, pp.371-411, (1990)
- 3) Ikushima Y.・Hatakeda K.・Sato M.・Sato O.・Arai M. : Innovation in a Chemical Reaction Process Using a Supercritical Water Microreaction System: Environmentally Friendly Production of ϵ -Caprolactam, Chem. Commun. 19, pp.2208-2209, (2002)
- 4) Matsushima K.・Minoshima H.・Kawanami H.・Ikushima Y.・Nishizawa M.・Kawamukai A.・Hara K. : Decomposition Reaction of Alginic Acid Using Subcritical and Supercritical Water, Ind. Eng. Chem. Res. 44, pp.9626-9630, (2005)
- 5) Sato M.・Matsushima K.・Kawanami H.・Ikushima Y. : A Highly Selective, High-Speed, and Hydrosis-Free O-Acylation in Subcritical Water in the Absence of Catalyst, Angew. Chem. Int. Ed. 46, pp.6284-6288, (2007)
- 6) 特開2007-210912
- 7) H. Takahashi・S. Hisaoka・T. Nitta : Chem. Phys. Lett. 363, pp.80-86, (2002)
- 8) H. G. Kruger : J. Mol. Struct.: THEOCHEM. 577, pp.281-285, (2002)
- 9) Kawanami H.・Matsushima K.・Sato M.・Ikushima Y. : Rapid and Highly Selective Copper-Free Sonogashira Coupling in High-Pressure, High-Temperature Water in a Microfluidic System, Angew. Chem. Int. Ed. 46, pp.5219-5132, (2007)
- 10) Liang B.・Dai M.・Chen J.・Yang Z. : Copper-Free Sonogashira Coupling Reaction with PdCl₂ in Water under Aerobic Conditions, J. Org. Chem. 70, pp.391-393, (2005)
- 11) Botella L.・Najera C. : Controlled Mono and Double Heck Reaction in Water Catalyzed by an Oxime-derived Palladacycle, Tetrahedron Lett. 45, pp.1833-1836, (2004)
- 12) Riina K.・Leadbeater N.・E. Suzuki : Coupling of Aryl Chlorides with Phenylboronic Acid in Water, Using Microwave Heating with Simultaneous Cooling, Organic Lett. 7, pp.2101-2104, (2005)
- 13) Castro A. M. M. : Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades, Chem. Rev. 101, pp.2939-3002, (2004)
- 14) An J.・Bagnell L.・Cabelewski T.・Strauss C. R.・Trainor R. W. : Applications of High-Temperature Aqueous Media for Synthetic Organic Reactions, J. Org. Chem. 62, pp.2505-2511, (1997)
- 15) Sato M.・Otabe N.・Tuji T.・Matsushima K.・Kawanami H.・Chatterjee M.・Yokoyama T.・Ikushima Y.・Suzuki M. T. : Highly-Selective and High-Speed

Claisen Rearrangement Induced with Subcritical
Water Microreaction in the Absence of Catalyst,
Green Chem. 11, pp.763-766, (2009)

- 16) Sheldon R. A. : The E Factor: Fifteen Years on,
Green Chem. 9, pp.1273-1283, (2007)